

PEOPLE'S REPUBLIC OF HUNGARY	<b>PATENT SPECIFICATION</b> SERVICE INVENTION--	178519
NATIONAL INVENTIONS OFFICE	Registered: 22 December 1978 (EE-2616)	International classification: C 07 D 243/00
	Published: September, 28 1981	
	Released: March, 31 1983	
Inventors: Dr. László Tóke, chemical engineer; Dr. Elemér Fogassy, chemical engineer; Dr. Mária Ács, chemical engineer; Péter Bencsik, chemical technician, Budapest;	Patentee: EGYT Pharmaceuticals Company Budapest	

**Process for conversion of 1-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-ethyl-7,8-dimethoxy-4-methyl-5H-2,3-benzodiazepine (+) enantiomer to (-) enantiomer**

1

The invention is a process to convert 1-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-ethyl-7,8-dimethoxy-4-methyl-5H-2,3-benzodiazepine (+) enantiomer to (-) enantiomer. Tofizopam is a beneficial psychovegetative regulator.

Our previous research has established that racemic tofizopam is resolvable. For the purpose of producing enantiomers, a resolving agent, preferably an optically active acid (e.g. dibenzoyl-d-tartaric acid) is added to a solution of racemic tofizopam in water and a solvent immiscible with water. The enantiomer salt that crystallises out is filtered, whereupon water and, if necessary, a solvent immiscible with water (e.g. chloroform) are added separately to the crystals and the mother liquor. Thereafter, a base is added to the mixture, the aqueous and non-aqueous phases are separated, as is, where appropriate, the segregated enantiomer, the aqueous mother liquor is extracted an arbitrary number of times, the relevant phases are combined, dried and boiled down, and the resulting enantiomers are collected. It has been found that the (-) configuration enantiomer, which occurs in the form of two oppositely-rotated conformers, is considerably more effective than the (+) enantiomer, as proved by the following action data:

Motility-inhibition in mice: (ED<sub>50</sub> mg/kg)  
(-) enantiomer: 34  
(+) enantiomer: 56

2

Pain relief effect in mice: (ED<sub>50</sub> mg/kg)

(-) enantiomer: 85  
(+) enantiomer: 400

This requires the less effective isomer to be converted to the (-) enantiomer. However, the conversion can only be implemented via racemate, and no procedure for this is known from the literature.

The objective of our work was to racemize tofizopam enantiomers and thereby to develop a process for converting the (+) enantiomer to the (-) enantiomer.

It was found that tofizopam enantiomers racemize in polar solvents in the presence of a basic catalyst above room temperature. Usually, the racemic composition cannot be sufficiently approached with a single racemization, but the process may be repeatedly applied to partly racemized material until the desired enantiomer proportion has been achieved. The operation may be repeated up to three times with any enantiomer of arbitrary purity.

This invention is a means of converting the tofizopam enantiomer by racemizing in a polar solvent, preferably dimethyl formamide, in the presence of a basic catalyst, most effectively potassium tertiary butoxide, between 20-150°C, optimally around 100°C. If desired, the process may be repeatedly applied to the resulting partially racemized material until the desired enantiomer proportion is achieved.

The resulting, largely racemic-composition, tofizopam is resolved by a known means. The resulting enantiomers may be purified by a known means or by repeated resolution or by dissolving the raw enantiomer in an organic solvent, filtering the crystal racemate precipitate, boiling off the mother liquor, dissolving the residue in water and crystallizing the enantiomer.

By the process of the invention, the less effective (+) enantiomer is converted to the more effective, and thus more valuable, (-) enantiomer.

The process of the invention is presented in the following examples:

**Example 1.**

3.0 g of (+) 1-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-ethyl-7,8-dimethoxy-4-methyl-5H-2,3-benzodiazepine [sic]  $[\alpha]_{546}^{20} = +394^\circ$  (c:3,CHCl<sub>3</sub>), (+) enantiomer content: 89.2%, dominant conformer content: 93.1%) is dissolved in 20 ml DMF, and 20 ml of benzene is added. The benzene is distilled out of the resulting solution in nitrogen flow, and 1.0 g potassium tertiary butoxide is added to the residue. The mixture is held at 100°C for 5 hours, and after cooling, 10 ml of water is added and extracted with 3 x 20 ml chloroform. The combined chloroform solutions are shaken with 5 ml of water, and the chloroform is dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and then distilled. Weight of resulting matter: 2.9 g (96.7%)  $[\alpha]_{546}^{20} = +170^\circ$  (c:3,CHCl<sub>3</sub>)

(+) enantiomer content: 73.7%,  
Dominant conformer content: 81.2%)

**Example 2.**

Starting with 5.0 g of (+) 1-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-ethyl-7,8-dimethoxy-4-methyl-5H-2,3-benzodiazepine [sic]  $[\alpha]_{546}^{20} = +207^\circ$  (c:3,CHCl<sub>3</sub>), (+) enantiomer content: 76.7%, dominant conformer content: 83.0%), proceed as in example 1.

Weight of resulting matter: 4.9 g (98%)  
 $[\alpha]_{546}^{20} = +102^\circ$  (c:3,CHCl<sub>3</sub>)  
 (+) enantiomer content: 66.6%,  
 Dominant conformer content: 76.8%)

*Patent claim:*

Process for conversion of 1-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-ethyl-7,8-dimethoxy-4-methyl-5H-2,3-benzodiazepine (+) enantiomer to (-) enantiomer by racemizing the enantiomers and by subsequent resolution. This involves racemizing the 1-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-ethyl-7,8-dimethoxy-4-methyl-5H-2,3-benzodiazepine [sic] enantiomer in a polar solvent, preferably dimethyl formamide, in the presence of a basic catalyst, optimally potassium tertiary butoxide, at a temperature between 20 and 150°C, optimally around 100°C, repeated an arbitrary number of times if desired. The resulting racemate is separated from the mixture and finally resolved by a known means.

MAGYAR  
NÉPKÜRTSASÁG



ORSZÁGOS  
TALÁLMÁNYI  
HIVATAL

# SZABADALMI LEÍRÁS

SZOLGÁLATI TALÁLMÁNY

178519

Bejelentés napja: 1978. XII. 22. (EE-2616)

Nemzetközi osztályozás:  
C 07 D 243/00

Közzététel napja: 1981. IX. 28.

Megjelent: 1983. III. 31.

Feltalálók:

dr. Tóke László vegyészminősök, dr. Fogassy Elemér vegyészminősök, dr. Ács Mária vegyészminősök, Bencsik Péter vegyésztechnikus, Budapest

Szabadalmas:

EGYT Gyógygyógyszer Gyártó  
Budapest

## Eljárás az 1-(3,4-dimetoxifenil)-5-ethyl-7,8-dimetoxi-4-metil-5H-2,3-benzodiazepin (+) enantiomerjének (-) enantiomeré alakítására

1

2

A találmány tárgya eljárás 1-(3,4-dimetoxifenil)-5-ethyl-7,8-dimetoxi-4-metil-5H-2,3-benzodiazepin (a továbbiakban: tofizopam) (+) enantiomerjének (-) enantiomeré alakítására. A tofizopam előnyös pszichovegetatív regulátor.

Előző kutatásaink során megállapítottuk, hogy a racém tofizopam rezolválható. Az enantiomerek előállítása céljából a racém tofizopam vízzel és valamely vízzel nem elegendő oldószerrel készült oldatához rezolválószert, előnyösen optikailag aktív savat (pl. dibenzoil-d-borkősavat) adunk. A kristályosan kiválik enantiomer-sót szűrjük, hozzá és az anyagtúrhoz külön-külön vizet, és adott esetben vízzel nem elegendő szerves oldószeret (pl. kloroformot) adunk. Ezután hígít adunk az elegyhez, a vizes és nemvizes fázist, illetve adott esetben a kivált enantiomert el-küllőntűjük, a vizes anyahigot tetszés szerinti alkalommal extraháljuk, a megfelelő fázisokat egyesítjük, száritjuk, bepároljuk, és a kapott enantiomereket összegyűjtjük. Azt is megállapítottuk, hogy a (-) konfigurációjú enantiomer, amely két ellentétes forgatású konformer formájában jelentkezik, jelentősen jobb hatású, mint a (+) enantiomer, amit az alábbi hatás-adatak igazolnak:

Motilitás-gátlás egéren: (ED<sub>50</sub> mg/kg)

(-) enantiomer: 34  
(+) enantiomer: 56

Fájdalomcsillapító hatás egéren (ED<sub>50</sub> mg/kg)

(-) enantiomer: 85  
(+) enantiomer: 400

5 Ezért szükséges a kevésbé hatásos izomer átalakítása (-) enantiomerre. Az átalakítás azonban csak racemáton keresztül valósítható meg, erre vonatkozó eljárás viszont az irodalomban eddig nem volt ismertes.

10 Munkánk során célul tüztük ki tofizopam-enantiomerek racemizálására, s ezáltal a (+) enantiomer (-) enantiomeré alakítására szolgáló eljárás kidolgozását.

15 Arra a felismerésre jutottunk, hogy a tofizopam-enantiomerek poláros oldószerben, bázikus katalizátor jelenlétében, szabahőmérséklet feletti hőmérsékleten racemizálódnak. Egyszeri racemizációval általában nem közelíthető meg elég a racemösszetétel, de a kapott részlegesen racemizálódott anyag a kívánt enantiomer-arány eléréséig azonos módon ismételten racemizálható. Ez a műveletet bármelyik, tetszőleges tisztaságú enantiomerrel legseljebb 3 alkalommal kell megismételni.

20 A találmány szerint tehát úgy járunk el, hogy az átalakítandó tofizopam-enantiomert poláros oldószerben, célszerűen dimetil-formamidban, bázikus katalizátor, előnyösen kálium-tercier-butoxid jelenlétében, 20–150 °C, előnyösen 100 °C körül hőmérsékleten racemizáljuk, kívánt esetben a kapott, részlegesen racemizálódott anyagot a kívánt

enantiomer-arány eléréséig ismételten racemizáljuk, és a kapott, közelítőleg racem összetételelű tosizopamot önmagában ismert módon rezolváljuk. A kapott enantiomerek tisztítása önmagában ismert módon vagy ismételt rezolválással történhet, vagy úgy, hogy a nyers enantiomert szerves oldószerben oldjuk, a kristályosan kiváló racemátot szűrjük, és az anyalúgot lepárolva és a maradékot vízben oldva az enantiomert kikristályosítjuk.

A találmány szerinti eljárással a kevésbé hatásos (+) enantiomer a hatásosabb, s ezért lényegesen értékesebb (-) enantiomerré alakítható.

A találmány szerinti eljárást az alábbi példákon mutatjuk be:

#### 1. példa

3,0 g (+) 1-(3,4-dimetoxifenil)-5-etyl-7,8-dimetoxi-4-metil-5H-2,3-benzdiazepint  $[\alpha]_{546}^{20} = +394^\circ$  (c: 3,  $\text{CHCl}_3$ ), (+)-enantiomer-tartalom: 89,2%, domináns konformer tartalom: 93,1% feloldunk 20 ml DMF-ben és 20 ml benzolt adunk hozzá. A kapott oldatból nitrogénáramban ledesztiláljuk a benzolt, majd 1,0 g kálium-tercier-butoxidot adunk a maradékhoz. A kapott elegyet 5 órán át  $100^\circ\text{C}$ -on tartjuk, majd lehűrés után 10 ml vizet adunk hozzá, és 3 x 20 ml kloroformmal extraháljuk. Az egyesített kloroformos oldatokat 5 ml vízzel kirázzuk, majd a kloroformot  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ -en szárítjuk, végül ledesztiláljuk.

A kapott anyag súlya: 2,9 g (96,7%)  
 $[\alpha]_{546}^{20} = +170^\circ$  (c: 3,  $\text{CHCl}_3$ )

(+)-enantiomer-tartalom: 73,7%  
 Domináns konformer-tartalom: 81,2%.

#### 5 2. példa

5,0 g (+) 1-(3,4-dimetoxifenil)-5-etyl-7,8-dimetoxi-4-metil-5H-2,3-benzdiazepinból  $[\alpha]_{546}^{20} = +207^\circ$  (c: 3,  $\text{CHCl}_3$ ), (+)-enantiomer-tartalom: 76,7%, domináns konformer-tartalom: 83,0% kiindulva, mindenben az 1. példában leírtak szerint járunk el.  
 A kapott anyag súlya: 4,9 g (98%)  
 $[\alpha]_{546}^{20} = +102^\circ$  (c: 3,  $\text{CHCl}_3$ )  
 (+)-enantiomer-tartalom: 66,6%  
 Domináns konformer-tartalom: 76,8%

#### Szabadalmi igénpont:

Eljárást az 1-(3,4-dimetoxifenil)-5-etyl-7,8-dimetoxi-4-metil-5H-2,3-benzdiazepin (+) enantiomerjének (-) enantiomerré alakítására az enantiomerek racemizálása s az azt követő rezolválás útján, azzal jellemzve, hogy az átalakítandó 1-(3,4-dimetoxifenil)-5-etyl-7,8-dimetoxi-4-metil-5H-2,3-benzdiazepin-enantiomert poláros oldószerben, célszerűen dimetil-formamidban, bázikus katalizátor, előnyösen kálium-tercier-butoxid jelenlétében  $20-150^\circ\text{C}$ , előnyösen  $100^\circ\text{C}$  körül hőmérőkleten – kívánt esetben tözsés szerinti alkalommal ismételten – racemizáljuk, a kapott racemátot az elegyből elkülönítjük, végül önmagában ismert módon rezolváljuk.